

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**B9**

(11)Publication number : 04-342528

(43)Date of publication of application : 30.11.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/44
A61K 31/195
A61K 31/375
A61K 31/51
A61K 31/525

(21)Application number : 03-141246

(71)Applicant : TOYAMA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 17.05.1991

(72)Inventor : TERAJIMA NOBUO
KODAMA TAKUYA**(54) AGENT FOR PROMOTION OF ALCOHOL METABOLISM AND ACETALDEHYDE METABOLISM****(57)Abstract:**

PURPOSE: To provide the subject high-safety medical drug of much practical use, containing kinds of vitamin B2 and kinds of vitamin B6 as the active components and showing a strong effect.

CONSTITUTION: Kinds of vitamin B2 such as riboflavin, flavin adenine dinucleotide and riboflavin phosphate in combination with kinds of vitamin B6 such as pyridoxine, pyridoxamine and pyridoxal phosphate are used as the active components. If kinds of vitamin C, cysteines or kinds of vitamin B1 are further added thereto, further improved effects are shown. As dosage of respective components per one time, kinds of vitamin B2, kinds of vitamin B6, kinds of vitamin C, cysteines and kinds of vitamin B1 are 5-100mg, 10-300mg, 200-500mg, 50-500mg and 5-200mg, respectively. Administration after or before drinking alcoholic drink is recommendably carried out in one-several times after or before the drinking.

Cited Document 1

[Claim 1] An alcohol metabolism- and acetaldehyde metabolism-enhancing agent characterized in that it comprises vitamin B₂ and vitamin B₆ as active ingredients.

[Claim 2] The alcohol metabolism- and acetaldehyde metabolism-enhancing agent according to claim 1, further comprising vitamin C and cysteine, in addition to vitamin B₂ and vitamin B₆.

[Claim 3] The alcohol metabolism- and acetaldehyde metabolism-enhancing agent according to claim 1, further comprising vitamin C, cysteine, and vitamin B₁, in addition to vitamin B₂ and vitamin B₆.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-342528

(43)公開日 平成4年(1992)11月30日

(51)Int.Cl. ¹	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/44	AD Q	7252-4C		
31/195		8413-4C		
31/375		7475-4C		
31/51		7252-4C		
31/525	ADD	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 7 頁)

(21)出願番号	特願平3-141246	(71)出願人	000003898 富山化学工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
(22)出願日	平成3年(1991)5月17日	(72)発明者	寺島 信雄 富山県富山市奥田寺町8-1 (72)発明者 児玉 卓也 富山県滑川市下島102-3

(54)【発明の名称】 アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤

(57)【要約】

【構成】本発明のビタミンB₂類とビタミンB₆類を組み合わせた処方ににより、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮できるが、さらに、ビタミンB₂類およびビタミンB₆類にビタミンC類およびシスティン類を含有する処方とすること、または、ビタミンB₂類およびビタミンB₆類にビタミンC類、システィン類およびビタミンB₁類を含有する処方とすることにより一段と増強された作用が発揮される。

【効果】本発明組成物は、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を有するものであり、それ故二日酔いおよび悪酔いの予防および治療に有用なものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンB₁類およびビタミンB₂類を有効成分として含有することを特徴とするアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤。

【請求項2】 ビタミンB₁類およびビタミンB₂類に、更にビタミンC類およびシスティン類を含有してなる請求項1に記載のアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤。

【請求項3】 ビタミンB₁類およびビタミンB₂類に、更にビタミンC類、システィン類およびビタミンB₃類を含有してなる請求項1に記載のアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】 本発明は、ビタミンB₁類およびビタミンB₂類を有効成分として含有することを特徴とするアルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進剤に関するものである。

【0 0 0 2】

【従来の技術】 ビタミンB₁類および/またはビタミンB₂類はビタミン剤として広く使われており、その効能、効果として主に口角炎、口唇炎、内炎、舌炎、湿疹、皮膚炎、かぶれ、ただれに、きび、肌あれ、赤鼻、目の充血、目のかゆみ並びに妊娠、授乳期および中病後の体力低下時の補給などがうたわれている。また、これらのビタミンは長期間アルコール摂取による欠乏に対し補給的に投与されることもある。しかし、ビタミンB₁類とビタミンB₂類を併用した場合、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝の両者を競合に陥り、飲酒時の強度の酩酊の予防、酔い覚ましの促進および二日酔いの予防治療として優れた効果を発揮することは知られていない。また、L-アスコルビン酸およびL-システインはアセトアルデヒドの酵素作用および死滅作用に対する防歫効果を持ち、特にL-アスコルビン酸とL-システインおよび塩酸チアミンの組み合わせよりも効果が有ると報告されている〔エイジェンツ・アンド・アクションズ(Agents and Actions) 第5/2巻、169-173頁(1975年)〕。さらにまた、ビタミンC、ビタミンB₁およびビタミンB₂の組合せが、血中のアルコール濃度を低下させることも知られている〔欧州特許公開公報288610〕。しかし、アルコール代謝とアルデヒド代謝の両者を促進し、有効性と安全性が大きく、実用性の高い医薬品はほとんどないのが現状である。

【0 0 0 3】

【発明が解決しようとする課題】 「酒は百葉の長」と昔われた反面、酒による弊害も多く人気には大きな影響をもたらし、一部社会問題ともなっている。飲酒によって、酩酊、悪酔いおよび二日酔いと云った症状が現れ、これらの症状はエタノールの中枢抑制作用およびエタノール

が代謝されて生じるアセトアルデヒドによるものとされている。しかしながら、このようなエタノールおよびアセトアルデヒドによる諸症候の改善および予防的特効薬がないのが現状である。したがって、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝を促進し、かつ安全性が高く、実用性の高い医薬品の開発が望まれている。

【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝を促進し、飲酒に伴う酩酊、悪酔いおよび二日酔いなどの諸症候の予防および改善作用を示す化合物について検索研究を行った結果、ビタミンB₁類とビタミンB₂類を組み合わせた处方に強い作用を認め、きわめて有用であり、かつ実用性が高いことを見出し、本発明を完成した。

【0 0 0 5】 つぎに、本発明を詳細に説明する。本発明はビタミンB₁類とビタミンB₂類を組み合わせた处方により、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮するが、さらに、ビタミンB₁類とビタミンB₂類に加えてビタミンC類およびシスティン類を含有する処方することにより、または、ビタミンB₁類とビタミンB₂類に加えてビタミンC類、システィン類およびビタミンB₃類を含有する処方することにより一段と増強された作用が発揮される。本発明で使用するビタミンB₁類としては、生体内でビタミンB₁作用を発揮する物質であればよく、たとえば、リボフラビン、フラビピヂニアジヌクリオチドおよびL-酸リボフラビンなど、更にそれらの生物学的に許容される各種エステル(酰酸リボフラビンなど)および各種塩類を挙げることができる。また、本発明で使用するビタミンB₂類としては、生体内でビタミンB₂作用を発揮する物質であればよく、たとえば、ビリドキシン、ビリドキサミンおよびリボリドキサールなど、更にそれらの生物学的に許容される各種エステルおよび各種塩類を挙げることができる。ビタミンC類としては、たとえば、L-アスコルビン酸またはL-アスコルビン酸のナトリウム塩およびL-アスコルビン酸のカルシウム塩などの生物学的に許容される各種塩類を挙げることができる。システィン類としては、たとえば、L-システィンまたはL-システィンの塩酸塩およびL-システィンのナトリウム塩などの生物学的に許容される各種塩類を挙げることができる。また、ビタミンB₃類としては、生体内でビタミンB₃作用を発揮する物質であればよく、たとえば、チアミン、塩酸チアミンおよびジスルフィド型チアミンなど、更にそれらの生物学的に許容される各種エステルおよび各種塩類を挙げることができる。上記本発明の成形においては、さらに、ビタミンB₁類、バントナン酸またはその塩類、パンテチン、ニコチン酸アミドおよびビタミンB₂類などのような各種ビタミン; 利尿剤; 調理料; 並びに抗膜剤などを適宜配合することができる。

【0006】本発明組成物は、医薬品または食品の形態で提供することができ、医薬としては経口、非経口ともに適用される。本発明組成物が提供されるうる形態としては、通常知られた剤形たとえば、経口投与用には、錠剤、散剤、顆粒、糖衣錠、カプセルおよび液剤など、非経口投与には、懸滴液、液剤、乳剤、アンプルおよび注射剤などが挙げられ、これらを組み合わせた形態でも提供できる。製剤の分野は、製剤の分野で通常知られた添加物を適宜使用して製剤化することができる。

【0007】また、本発明組成物の投与方法、投与量および投与回数は、患者の症状によって適宜選択されるが、各成分の投与量は一般に下記の範囲内で選択することができる。

○ビタミンB₁類

約 5mg～100mg/日

○ビタミンB₂類

約 10mg～300mg/日

○システィン類

約 50mg～500mg/日

○ビタミンC類

約 200mg～500mg/日

○ビタミンB₆類

約 5mg～20mg/日

上記1日投与量を飲酒前、飲酒後あるいは飲酒前後に1

～数回に分けて投与すればよい。

【0008】つぎに、本発明組成物の効果をエタノール

またはアセトアルデヒド投与時の薬理効果の発現によっ*

*で説明する。なお、試験は試験法その1およびその2によって行った。

(1) 飲酒により手足がマヒしたり、千島足になることは良く知られた現象であり、動物でも一定量以上のエタノールまたはアセトアルデヒドを投与した場合、手足がマヒし、歩行が異常となり正常状態ではつかまることができないが、正常な歩行が可能である。エタノール代謝およびアセトアルデヒド代謝を促進し、手足のマヒ時間を見短縮することは、飲酒時の酔いの覚め促進作用を示すものである、二日酔いおよび悪酔いの予防および治療上にも重要である。エタノール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を以下の試験法その1によって検討した。

(2) 一般に飲酒による二日酔いの症状の一つに胃腸の不快感や食欲不振などの消化管機能の異常が云われている。動物で消化管機能を測定する一般的な方法の一つとして腸管炭末輸送能の測定が行われており、エタノールによってマウスの腸管炭末輸送能が障害され低下するので、それにに対する薬剤の効果を試験法その2において検討した。

以下に、具体的にそれらの試験法を記載する。なお、試験に使用した各成分の投与量は表1に示す通りである。これ以外の投与量の場合は、その投与量を括弧内に記載する(表7、表8)。また、表2～9中の処方の成分は表1に示す略号で記載する。

【0009】

【表1】

使用した各成分およびその投与量

成 分	略 号	投与量 (ng/kg)
リポフラビン	VB ₁	100
醋酸リポフラビン	VB ₁ -but	100
ビリドキシン・HCl	VB ₁ s	200
L-アスコルビン酸	VC	500
L-システィン・HCl・H ₂ O	Cys	300
塩酸チアミン	VB ₁	200

40 つかまることができる。前足2本を含む3本以上の足でつかまることができるようになるまでの時間をマヒ時間として測定した。なお、エタノールおよびアセトアルデヒドは適量の食油に混合させ、投与した。また、対照群には食油のみをマウス体重10gあたり0.1ml投与した。その結果を表2～表8に示す。

【0011】

【表2】

【0010】(1) 試験法その1(エタノール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進効果)ddY系雌性マウス(約5～6週齢)を約18～20時間絶食し、被験薬剤を経口投与する。被験薬剤投与30分後、エタノール3.1ml/kgまたはアセトアルデヒド200mg/kgを腹腔内投与する。マウスはエタノールまたはアセトアルデヒド投与により手足がマヒし、直径1.5mmの金属棒につかまることができなくなるが、時間とともに回復し、

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間(分)
対照群	20	150±5.9
VB ₁ but+VB ₄	21	115±6.4**
VB ₁ but+VB ₄ +Cys	21	112±7.9**
VB ₁ but+VB ₄ +VC	21	113±9.1**
VB ₁ but+VB ₄ +Cys+VC	20	92±8.2** *

t-test *P<0.05 **P<0.01

[0012]

アセトアルデヒドによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間(分)
対照群	16	372±15.6
VB ₁ but+VB ₄	15	284±18.5**

t-test **P<0.01

[0013]

* [表4]

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間(分)
対照群	34	145±3.8
Cys+Cys+VC	35	135±4.5
VB ₁ +VB ₄ +Cys+VC	35	118±5.0** *

t-test *P<0.05 **P<0.01

[0014]

[表5]

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間(分)
対照群	21	178±8.1
Cys+VC	22	165±7.0
Cys+VC+VB ₁	20	166±7.1
Cys+VC+VB ₁ but+VB ₄	20	145±6.1**
Cys+VC+VB ₁ +VB ₄ but+VB ₄	22	120±8.6**

t-test **P<0.01

[0015]

[表6]

アセトアルデヒドによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方	使用マウス匹数	平均マヒ時間(秒)
対照群	12	434±37
Cys+VC+VB ₁	12	371±24

(5)

特開平4-342528

7	<i>t-test</i>	*P(0.01)
Cys +VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₄	1 2	313±12**

t-test
* 【表7】

[0016]

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方 (投与量) (ng/kg)	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (分)
対照群	1 2	141±6.3
Cys +VC+VB ₁	1 2	125±8.7
Cys +VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₄	1 2	95±11.3**
Cys +VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₄ (160) (25) (20) (100)	1 2	94±0.9**

*P(0.01)

[0017]

エタノールによるマウス四肢マヒ作用に及ぼす薬剤投与の影響

処 方 (投与量) (ng/kg)	使用マウス匹数	平均マヒ時間 (分)
対照群	3 1	142±5.1
VC +VB ₁ +VB ₄ (640)	3 3	129±5.1
Cys +VC+VB ₁ +VB ₂ but+VB ₄ (500) (300) (100)	3 2	111±5.4**

*P(0.01) *P(0.05)

[0018] (2) 試験法その2

ddy系雄性マウス（約5～6週齢）を約16～18時間絶食した後、薬剤を経口投与し、1時間後、エタノール4ml/kgを腹腔内投与する。エタノール投与1.5時間後、アラビアゴム被0.25mlに懸濁した炭末を経口投与する。炭末投与40分後、マウスの腸管を取り出し、胃の幽門部から炭末の先端までの長さ（A）、および胃の幽門部から盲腸までの長さ（B）を測定し、次式にしたがって腸管炭末輸送率を求める。

$$\text{炭末輸送率} (\%) = \frac{(A)}{(B)} \times 100$$

炭末輸送率はエタノールを投与しない場合（正常の

9
10
エタノールによるマウス腸管炭末輸送障害に及ぼす薬剤投与の影響

処方	使用マウス匹数	平均炭末輸送率(%)
対照群	40	25±1.5
Cys+VC+VB ₁	36	34±2.4** —
Cys+VC+VB ₁ +VB ₂ , but+VB ₄	36	42±2.3** — *

t-test *p<0.05 **p<0.01

【0020】以上の結果を総合的に判断すると、本発明 10* B₁類とビタミンB₄類を加えた処方は復れた効果を示す。飲酒による二日酔い時の胃腸症状の発現予防および治療にも有用であることがわかる。

アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮することがわかり、さらには、ビタミンB₄類とビタミンB₁類にビタミンC類およびシスティン類を含有する処方とすること、または、ビタミンB₄類とビタミンB₁類にビタミンC類およびビタミンB₄類を含有する処方とすることにより一段と增强された作用が発揮されることがわかる。また、ビタミン*とビタミンB₄類にビタミンC類およびシスティン類を含有する処方とすることにより一段と增强された作用が発揮されることがわかる。

リボフラビン	15mg
塗膜ビリドキシン	50mg
トウモロコシデンプン	225mg
ヒドロキシプロビルセルロース	8mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

計 300mg

※ことができる。

【0022】実施例2
1包当たり下記組成の細粒剤は公知の手段によって製造する

酢酸リボフラビン	6mg
塗膜ビリドキシン	50mg
L-アスコルビン酸	250mg
L-塗膜システィン	80mg
トウモロコシデンプン	250mg
乳糖	102mg
結晶セルロース	203mg
ポリビニルピロドン	50mg

計 1000mg

※ことができる。

【0023】実施例3
1包当たり下記組成の細粒剤は公知の手段によって製造す

11

12

酢酸リボフラビン	5mg
塩酸ピリドキシン	50mg
塩酸チアミン	10mg
L-アスコルビン酸	250mg
L-塩酸システイン	80mg
トウモロコシデンプン	25mg
乳糖	100mg
結晶セルロース	200mg
ポリビニルピロイドン	50mg

計

1000mg

【0024】

【発明の効果】本発明のビタミンB₁類とビタミンB₆類を組み合わせた処方により、アルコール代謝およびアセトアルデヒド代謝促進作用を発揮できるが、さらに、ビタミンB₁類およびビタミンB₆類にビタミンC類およびシステイン類を含有する処方すること、または、ビタ

ミンB₁類およびビタミンB₆類にビタミンC類、システムイント類およびビタミンB₁類を含有する処方することにより一段と増強された作用が発揮される。よって、本発明は二日酔いおよび悪酔いの予防および治療に有用なものである。